

ALCALÓIDES E OUTROS METABÓLITOS DO CAULE E FRUTOS DE *Zanthoxylum tingoassuiba* A. ST. HIL.

Cinara Vasconcelos da Silva\*, Cássia Britto Detoni e Eudes da Silva Velozo

Departamento do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo, s/n, 40170-115 Salvador - BA, Brasil

Maria Lenise da Silva Guedes

Herbário Alexandre Leal Costa, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Rua Barão de Jeremoabo, s/n, 40170-115 Salvador - BA, Brasil

Recebido em 19/2/08; aceito em 20/6/08; publicado na web em 10/11/08

ALKALOIDS AND OTHER METABOLITES FROM STEMS AND FRUITS OF *Zanthoxylum tingoassuiba* A. ST. HIL. Phytochemical investigation of this species, popularly known as tinguaciba and used in traditional medicine to various diseases, resulted in the isolation of 15 substances: 2 alkaloids - norchelerythrine and arnottianamide; 1 lignan – sesamin; 4 terpenoids - citronellyl acetate, lupeol,  $\alpha$ -bisabolol and spatulenol; 5 coumarins described for the first time - xanthotoxin, isopimpinelin, *O*-prenylumbelliferone, imperatorin and auraptin, 1 protoalkaloid - methyl *N*-methylantranilate and 2 steroids - stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol. The structures of the compounds were elucidated by spectroscopic analyses and compared with literature data.

Keywords: Rutaceae; *Zanthoxylum tingoassuiba*; alkaloids.

## INTRODUÇÃO

A espécie *Zanthoxylum tingoassuiba* A. St. Hil. (Rutaceae), possuidora de sinónímias como *Zanthoxylum articulatum* Engl., *Xanthoxylum tingoassuiba* ou *Fagara tingoassuiba* Hoene, foi descrita primeiramente por Saint Hilaire em 1825 e era uma das mais de 710 plantas medicinais presentes na Farmacopéia Brasileira 1ª. edição (1926). Encontrava-se distribuída nos estados da Bahia, Pernambuco, Maranhão, Amazonas, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Goiás e São Paulo. Atualmente, porém, esta espécie do gênero *Zanthoxylum* encontra-se extinta em vários destes estados.<sup>1,2</sup>

*Zanthoxylum tingoassuiba* é popularmente conhecida como casca preciosa, tinguaciba-da-restinga, tinguaciba, limão-bravo, laranjeira-do-mato, mamica-de-porca ou limãozinho. A casca do seu caule é utilizada na medicina tradicional, na forma de chás ou infusões, como antiespasmódico, relaxante muscular, analgésico, sudorífero, antifúngico, diurético, anti-hipertensivo, antiagregação plaquetária, antiparasitário para *Ascaris lumbricoides*, *Taenia* sp, *Trichiuris trichiura* e *Shistosoma* sp, além de anti-inflamatório para infecções de garganta.<sup>3</sup>

Esta planta tem sido comercializada desde 1923, pelo Laboratório Flora Medicinal J. Monteiro da Silva, como componente de um medicamento fitoterápico, em associação com abútua (*Chondrodendron platyphyllum* A. St. Hill. Miers), denominado Uva do Mato® e indicado para cólicas, espasmos da musculatura estriada e mialgias.

O primeiro estudo fitoquímico foi relatado por Antonaccio e Gottlieb,<sup>4</sup> em um espécime de *Z. tingoassuiba* coletado no Rio de Janeiro em 1959. Os autores descreveram a presença do triterpeno lupeol (1) e da lignana sesamina (2) (Figura 1).

Estudo posterior desenvolvido por Pereira e colaboradores<sup>5</sup> identificou o alcalóide benzofenantridínico nitidina, reputado por apresentar diversas atividades biológicas, inclusive anti-viral<sup>6</sup> (3). Em 1961, Riggs *et al.*<sup>7</sup> identificaram o alcalóide quaternário cloreto de 1-hidroxi-2,9,10-trimetoxi-*N,N*-dimetilaporfina (4) na casca do caule. Em 1978, Bernhard e Thiele<sup>8</sup> descreveram o isolamento e purificação

da tembamida (5) e, em 1987, Menezes e Pereira<sup>9</sup> estudaram o efeito bloqueador neuromuscular do alcalóide aporfínico (4) (Figura 1).

O presente trabalho é o primeiro relato de estudo fitoquímico dos frutos e caule de *Z. tingoassuiba*, coletada no semi-árido do estado da Bahia.<sup>10</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato hexânico do caule de *Z. tingoassuiba*, após fracionamento cromatográfico em coluna simples, tendo como fase estacionária sílica gel 60, forneceu um sólido amorfo que se revelou positivo para os reagentes de Dragendorff e iodocloroplatinato,

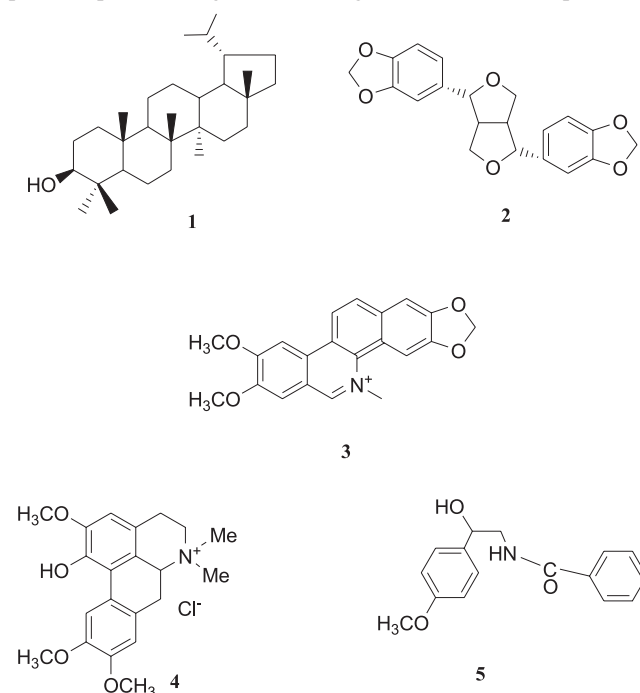


Figura 1. Estruturas isoladas de estudos anteriores de *Z. tingoassuiba*

\*e-mail: cinarav@hotmail.com

indicando tratar-se de substâncias nitrogenadas. A purificação deste material por cromatografia em camada delgada preparativa permitiu a identificação do alcalóide arnotianamida (**6**). O tipo estrutural e padrão de substituição foram determinados pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , no qual estavam presentes sinais característicos dos hidrogênios benzofenantridínicos na região aromática, formando quatro dupletos com acoplamento orto: H-4 [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  7,33 (d,  $J=8,4$  Hz)] e H-3 [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  7,80 (d,  $J=8,4$  Hz)], H-5' [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  6,56 (d,  $J=8,4$  Hz)] e H-6' [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  6,82 (d,  $J=8,4$  Hz)]. A oxidação do heterociclo foi observada através do hidrogênio de aldeído [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  8,16 (s)]. Demais sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apontaram a presença do grupo metilenodioxí [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  6,08 (s)], duas metoxilas [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  3,96 (s) e 3,91 (s)] e uma *N*-metila [**6**:  $\delta_{\text{H}}$  2,99 (s)].

Os dados de RMN  $^{13}\text{C}$ , apresentados na Tabela 1, foram consistentes com aqueles registrados na literatura para a arnotianamida.<sup>11,12</sup>

**Tabela 1.** Comparação dos dados de RMN (300 MHz; 75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) da arnotianamida (**6**) com dados descritos na literatura

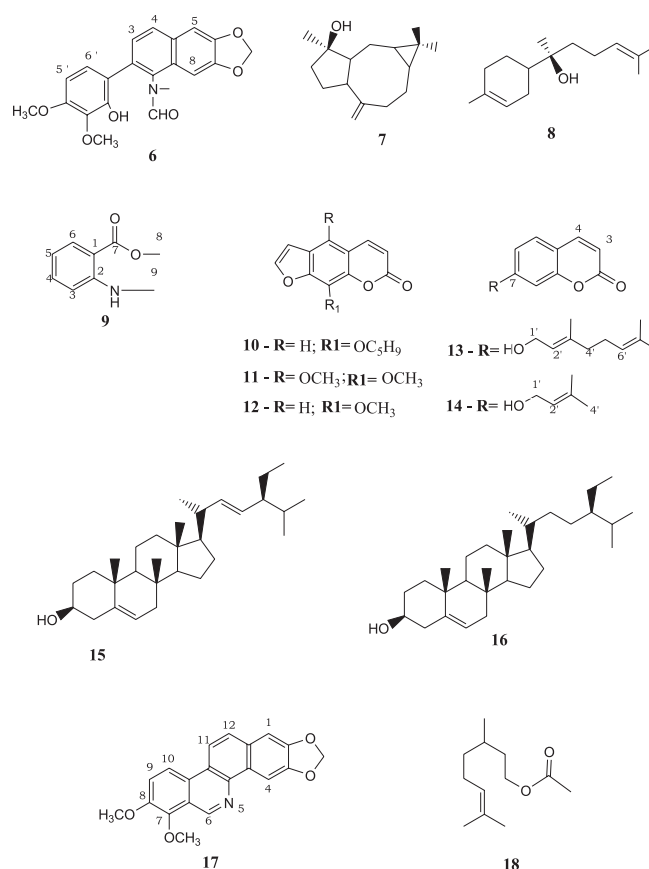
Posição	$\delta_{\text{H}}$ ( <b>6</b> )	$\delta_{\text{H}}$ ( <b>6</b> ) <sup>11</sup>	$\delta_{\text{C}}$ ( <b>6</b> )	$\delta_{\text{C}}$ ( <b>6</b> ) <sup>11</sup>
1	-	-	135,8	135,3
2	-	-	133,9	134,3
3	7,31 (d, $J=8,4$ Hz)	7,28 (d, $J=8,5$ Hz)	127,4	127,6
4	7,73 (d, $J=8,4$ Hz)	7,74 (d, $J=8,5$ Hz)	125,0	126,9
5	7,08	7,03	104,3	104,1
6	-	-	148,1	147,8
7	-	-	148,8	148,9
8	7,20	7,28	99,8	98,6
9	-	-	129,0	128,0
10	-	-	131,2	130,6
1'	-	-	119,6	119,8
2'	-	-	147,3	147,6
3'	-	-	-	136,2
4'	-	-	152,0	152,4
5'	6,54(d, $J=8,4$ Hz)	6,43(d, $J=8,5$ Hz)	103,9	103,1
6'	6,80(d, $J=8,4$ Hz)	6,66(d, $J=8,5$ Hz)	125,0	124,7
$\text{OCH}_2\text{O}$	6,08	6,09	101,4	101,6
CHO	8,16	8,10	164,5	163,2
<i>N</i> -Me	2,99	2,97	29,7	32,7
3'-OMe	3,91	4,04	61,1	60,3
4'-OMe	3,96	4,09	55,8	55,6

O extrato metanólico do caule foi alcalinizado e extraído com hexano e clorofórmio. A fração hexânica revelou teste positivo para os reagentes de Dragendorff e iodicloroplatinato, indicando a presença de alcalóides. O fracionamento e purificação por cromatografia líquida clássica deste material possibilitaram a identificação da benzofenantridina norqueleritrina (**17**). Assim como na substância anterior, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **17** apresentou 4 dupletos, integrando para 4 hidrogênios correspondentes aos H-9 e H-10; H-11 e H-12, com constantes de acoplamento  $J=9,0$  Hz. O hidrogênio ligado ao C-6, em posição  $\alpha$  ao nitrogênio, apareceu bastante desprotegido [**17**:  $\delta_{\text{H}}$  9,77 (s)], bem como o H-4 [**17**:  $\delta_{\text{H}}$  8,77 (s)]. Observou-se ainda no espectro a presença de um grupamento metilenodioxí [**17**:  $\delta_{\text{H}}$  6,17 (s)], além de duas metoxilas [**17**:  $\delta_{\text{H}}$  4,15 (s) e  $\delta_{\text{H}}$  4,13 (s)]. No espectro

de RMN  $^{13}\text{C}$  foram observados como característicos deste alcalóide, os sinais: 101,0 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 62,0 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,8( $\text{OCH}_3$ ).<sup>13</sup>

Após fracionamento por cromatografia em coluna simples, o extrato diclorometânico dos frutos de *Z. tingoassuiba* forneceu o protoalcalóide *N*-metilantranilato de metila (**9**). Seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  revelou os sinais dos hidrogênios aromáticos atribuídos a: H-6 - um duplo duplo em  $\delta$  7,88 ( $J=6,8$  e  $1,8$  Hz); H-5 - um triplo em  $\delta$  6,58 ( $J=6,8$  Hz); H-4 - um multiplo em  $\delta$  7,35 e H-3 - um duplo em  $\delta$  6,67 ( $J=8,7$  Hz). O simpleto encontrado em  $\delta$  3,84 correspondeu aos três hidrogênios do carbono metílico (C-8). Já o simpleto em  $\delta$  2,90 foi atribuído aos hidrogênios da *N*-metila.<sup>14</sup> O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  exibiu dois sinais: um em  $\delta$  168,9, referente ao carbono carboxílico (C-7) e o outro em  $\delta$  151,8 do carbono quaternário ligado ao grupamento *N*-metila (C-2).

As cumarinas aurapteno (7-geraniloxicumarina) (**13**) e *O*-prenilumbeliferona (7-preniloxicumarina) (**14**) foram encontradas nos extratos metanólico e diclorometânico dos frutos, após processo de separação fitoquímica por cromatografia líquida clássica com sílica gel como fase estacionária. Estas substâncias apresentaram em seus esqueletos, o padrão de substituição comum às cumarinas simples: a presença do oxigênio em C-7.<sup>15</sup> A análise de seus espectros de RMN  $^1\text{H}$  permitiu observar dois dupletos em  $\delta$  7,64 e 6,18 ( $J=9,3$  Hz) referentes aos hidrogênios da dupla ligação C-4 e C-3, respectivamente, e a presença de três sinais distintos na região aromática correspondentes aos hidrogênios H-5 ( $\delta$  7,35 d,  $J=9,5$  Hz), H-6 ( $\delta$  6,80 dd,  $J=8,4$  e  $2,1$  Hz) e H-8 ( $\delta$  6,77,  $J=2,1$  Hz). Observou-se ainda o duplo em  $\delta$  4,51 (2H,  $J=6,7$  Hz), referente ao hidrogênio H-1' do carbono ligado ao oxigênio em C-7, além de sinais de H-2' ( $\delta$  5,41 t,  $J=6,5$  Hz) (Tabela 2).



**Figura 2.** Substâncias identificadas nos extratos de caule e frutos de *Z. tingoassuiba*

**Tabela 2.** Dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das cumarinas aurapteno (13) e *O*-prenilumbeliferona (14)

Posição	$\delta$ $^1\text{H}$ (13)	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (13)	$\delta$ $^1\text{H}$ (14)	$\delta$ $^{13}\text{C}$ (14)
2	-	161,0	-	161,2
3	6,18d (J=9,3)	112,0	6,25d (J=9,3)	112,3
4	7,64d (J=9,3)	144,0	7,65d (J=9,3)	144,8
4a	-	112,2	-	112,5
5	7,35d (J=9,5)	128,5	7,37d (J=8,1)	128,7
6	6,80dd (J=2,1 e 8,4)	113,1	6,85dd (J=2,7 e 8,4)	113,3
7	-	162,0	-	162,4
8	6,77d (J=2,1)	101,5	6,85d (J=2,4)	101,7
8a	-	155,5	-	155,9
1'	4,51d (J=6,7)	65,4	4,58d (J=6,7)	65,6
2'	5,41t (J=6,7)	118,2	5,48t (J=6,7)	118,5
3'	-	142,1	-	143,4
4'	2,00m	39,4	1,80s	25,8
5'	2,00m	26,1	1,80s	-
6'	5,05m	123,5	-	-
7'	-	131,7	-	-
8'	-	25,6	-	-
7' - Me	1,60s	16,4	-	-
3' - Me	1,76s	17,3	1,80s	17,8

A diferença entre estes compostos evidenciou-se pela ausência dos sinais H6' ( $\delta$  5,05 m), e dos sinais de carbono em  $\delta$  123,5 e 131,7 nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Apesar de ambas as substâncias serem bem descritas e comuns em Rutaceae, este é o primeiro relato do composto 7-preniloxicumarina (**14**) no gênero *Zanthoxylum*.<sup>16-18</sup>

Foram encontradas ainda nos frutos de *Zanthoxylum tingoassuiba* as furanocumarinas lineares - imperatorina (**10**), isopimpinellina (**11**) e xantotoxina (**12**);<sup>18</sup> o lupeol (**1**);<sup>19,20</sup> a sesamina (**2**)<sup>21</sup> e os fitoesteróides estigmasterol (**15**) e  $\beta$ -sitosterol (**16**)<sup>20,22,23</sup> através dos dados fornecidos pelos espectros RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e DEPT-135, comparados com valores descritos na literatura.

No óleo extraído do caule de *Z. tingoassuiba* com hexano, foram identificados por CG/EM, os compostos espatulenol - IK1551 (**7**),  $\alpha$ -bisabolol - IK1686 (**8**) e acetato de citronelila - IK1346 (**18**), baseando-se para isto, nos índices de retenção em CG, comparação computadorizada dos espectros de massas adquiridos com aqueles armazenados nas bibliotecas de espectros e com outros espectros de massas da literatura, nas condições de Adams.<sup>24</sup>

O presente estudo possibilitou a identificação de metabólitos secundários relatados pela primeira vez na espécie *Zanthoxylum tingoassuiba*, a exemplo de *N*-metilntranilato de metila, cumarina *O*-prenilada: aurapteno e as furanocumarinas: isopimpinellina, xantotoxina e imperatorina. Este também foi a primeira descrição da cumarina *O*-prenilumbeliferona no gênero *Zanthoxylum*.

As furanocumarinas lineares e alcalóides benzofenatrídnicos são frequentemente associados com as Rutaceae mais primitivas, as proto-Rutaceae, denominação dos gêneros *Zanthoxylum* (o único encontrado no Brasil), *Phellodendron* e *Tetradium*, e podem ser considerados marcadores quimiotáxonômicos deste grupo.<sup>25</sup> O perfil químico da *Zanthoxylum tingoassuiba* estudada, portanto, assemelha-se ao de outras espécies do gênero e condiz com seu uso etnobotânico.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Procedimentos experimentais gerais

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz),  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) e DEPT 135° foram obtidos nos espectrômetros Varian Gemini 300 e Mercuri 300. Os espectros de massas foram registrados por impacto eletrônico (70 eV) em CG-EM- Perkin Elmer, equipado com coluna capilar (30 m x 0,25 mm x 0,1 mm) e  $T_{\text{inj}}$  60 °C com elevação de 3 °C/min até 240 °C e depois 10 °C/min até 280 °C com tempo total de análise de 100 min. Os cromatogramas foram revelados através de irradiação de lâmpada UV nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm, vapores de iodo e reveladores químicos como Dragendorff, iodocloroplatinato e vanilina/ácido sulfúrico. Nas separações cromatográficas em coluna foram usadas sílica gel 60 (70-230 mesh/0,063-0,200 mm/40-63 mm) das marcas Merck e Vetec.

### Material botânico

O caule de *Z. tingoassuiba* A. St. Hil. foi coletado no distrito de Jaíba, em Feira de Santana, Bahia, em 8/4/2004 e os frutos, em 12/3/2005, no mesmo local. Este material foi identificado no Herbário Alexandre Leal Costa (ALCB), Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia; e suas exsicatas encontram-se catalogadas no ALCB, sob os números 66983 e 67894, respectivamente.

### Extração e isolamento

Cerca de 7,2 kg do caule seco e triturado foram submetidos a extrações sucessivas com hexano e metanol (3 x 5,0 L/solvente) em temperatura ambiente.

Os extratos dos frutos frescos imaturos foram obtidos por maceração a frio, partindo-se de 197,0 g de material e utilizando como solventes extratores 1,5 L de diclorometano e 1,5 L de metanol em 3 extrações para cada solvente. Todos os extratos foram concentrados sob pressão reduzida.

Uma alíquota de 50,0 g do extrato hexânico do caule foi submetida a uma coluna filtrante, utilizando como eluentes benzina de petróleo, hexano (Hex), diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH). A fração hexânica foi separada por cromatografia em coluna (CC) com o sistema Hex/AcOEt em misturas de polaridade crescente. Este procedimento resultou em 27 frações. As frações 13, 21 e 26 foram purificadas por cromatografia em coluna e cromatografia em camada delgada preparativa, fornecendo as substâncias **1** - lupeol (372,6 mg), **2** - sesamina (22,6 mg) e **6** - arnotianamida (18,6 mg), respectivamente.

Aproximadamente 50 g do extrato metanólico do caule foi particionado com hexano, clorofórmio, metanol e ácido acético. A fração hexânica, de massa 1,37 g foi submetida à CG-EM, obtendo-se quatro substâncias: **7** - espatulenol, **8** -  $\alpha$ -bisabolol, **9** - *N*-metilntranilato de metila e **18** - acetato de citronelila.

Com o objetivo de isolar alcalóides quaternários, 200 g do extrato metanólico do caule foram tratados com 100 mL de KOH a 10% (p/v) e extraídos com hexano e clorofórmio. A fração hexânica resultou em um resíduo de 820 mg, que foi submetido a uma CC, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  em gradiente crescente de polaridade.<sup>25,26</sup> A fração 6 (20 mg) desta coluna resultou na substância **17** - norqueleritrina (20 mg).

O extrato diclorometânico dos frutos (3,87 g) foi fracionado em coluna cromatográfica, utilizando misturas de  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  em gradiente de polaridade como fase móvel. Este procedimento resultou em 24 frações. As frações 3, 8, 11 e 13 foram purificadas por cromatografia líquida clássica, utilizando o mesmo sistema do

fracionamento do extrato diclorometânico e foram identificadas como as substâncias **9** - *N*-metilantranilato de metila (198,6 mg), **13** – aurrupeno (26,7 mg), **11** – isopimpineline (23,1 mg) e **12** – xantotoxina (68 mg), respectivamente.

O extrato metanólico dos frutos (23,25 g) foi submetido a uma separação cromatográfica em coluna de média pressão, utilizando como eluente a mistura de clorofórmio e metanol, em ordem crescente de polaridade. A fração 6 (169,7 mg) foi separada em coluna isocrática, eluída com clorofórmio e resultou na mistura **15** – estigmasterol e **16** -  $\beta$ -sitosterol (22,9 mg), além de **14** – *O*-prenilumbeliferona (20,4 mg). A fração 10 foi purificada e resultou em **10** – imperatorina (21 mg).

## AGRADECIMENTOS

À CAPES, FAPESB, ao CNPq e Banco do Nordeste pelas bolsas e apoios financeiros concedidos.

## REFERÊNCIAS

1. Pirani, J. R.; *Tese de Livre Docência*, Universidade de São Paulo, Brasil, 1999.
2. *Pharmacopoeia dos Estados Unidos do Brasil*, 1ªed., Nacional: São Paulo, 1926.
3. Duarte, J. R. M.; *Estudo do potencial de mercado de fármacos (medicamentos e cosméticos) fitomedicamentos, bancos de extratos e compostos e serviços de patenteamento e certificação*, Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia: Belém, 2000.
4. Antonaccio, L. D.; Gottlieb, O. R.; *An. Ass. Bras. Quím.* **1959**, *18*, 183.
5. Pereira, N. A.; Moussatché, H.; Antonaccio, L. D.; *Ciência e Cultura* **1961**, *13*, 186.
6. Pereira, N. A.; *Rev. Bras. Farm.* **2005**, *86*, 78.
7. Riggs, N. V.; Antonaccio, L.; Marion, L.; *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 1330.
8. Bernhard, H. O.; Thiele, K.; *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2269.
9. Menezes, M. M. M.; Pereira, N. A.; *Rev. Bras. Farm.* **1987**, *68*, 71.
10. Silva, C. V.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2006.
11. Krane, B.; Fagbule, M. O.; Shamma, M.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1.
12. Hsiao, J. J.; Chiang, H. C.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 899.
13. Ng, K. M.; Gray, A. I.; Waterman, P. G.; *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3251.
14. Yuanzheng, H.; Yanhuai, C.; Quanyou, C.; Yunlun, W.; *Chem. Ind. For. est Prod.* **1993**, *13*, 165.
15. Steck, W.; Mazurek, M.; *J. Nat. Prod.* **1972**, *35*, 414.
16. Chen, I. S.; Lin, Y. C.; Tsai, I. L.; Teng, C. M.; Ko, F. N.; Ishikawa, T.; Ishii, H.; *Phytochemistry* **1995**, *39*, 1091.
17. Januário, A. H.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, Brasil, 1995.
18. Müller, A. H.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, Brasil, 1994.
19. Siddiqui, S.; Hafeez, F.; Begum, S.; Siddiqui, B. S.; *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 229.
20. Ferracin, R. J.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de São Carlos, Brasil, 1992.
21. Hsieh, T. J.; Lu, L. H.; Su, C. C.; *Biophys. Chem.* **2005**, *114*, 13.
22. Della Greca, M.; Monaco, P.; Previtiera, L.; *Phytochemistry* **1990**, *53*, 1430.
23. Ahmad, V. U.; Aliya, R.; Perveen, S.; Shameel, M.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 1429.
24. Adams, R. P.; *Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry*, Allured Publishing: Carol Stream, 1995.
25. Djilani, A.; Legseir, B.; Soulimani, R.; Dicko, A.; Younos, C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 518.
26. Stermitz, F. R.; Swineheart, J. A.; *Phytochemistry* **1980**, *19*, 1219.